

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-291142

(43) 公開日 平成8年(1996)11月5日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 211/46			C 0 7 D 211/46	
A 6 1 K 31/445	ABF		A 6 1 K 31/445	ABF
	AED			AED
	AEM			AEM
C 0 7 D 211/70			C 0 7 D 211/70	
			審査請求 未請求 請求項の数 4	OL (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願平7-98797

(22) 出願日 平成7年(1995)4月24日

(71) 出願人 000163006

興和株式会社

愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号

(72) 発明者 ヘンク チーマーマン

オランダ国 2253 ブイエム. フォールス
ショウトン ドウ エス. ローマンブラン
ソン 3

(72) 発明者 ミンジャン ザング

オランダ国 1183 エイエム. アムステル
バーン アーレンスエイド 102E 2036

(74) 代理人 弁理士 有賀 三幸 (外3名)

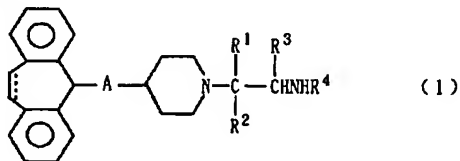
(54) 【発明の名称】 ビペリジン誘導体

(57) 【要約】

【構成】 式(1) (R^1 及び R^2 はH又は一緒になってO、 R^3 はH、 $-R^5-COOR^6$ 又は $-COOR^6$ (R^5 は低級アルキレン、 $-CONH-$ 又は $-CONHCH_2-$ 、 R^6 はH又は低級アルキル)、 R^4 はH、アラルキルオキシカルボニル、アミノメチルカルボニル、アラルキルオキシカルボニルアミノメチル、AはO又は二重結合、破線は結合手が存在してもよいことを示す) で表わされるビペリジン誘導体又はその塩；及びこれを有効成分とするアレルギー性疾患予防及び治療剤、抗ヒスタミン剤、抗ロイコトリエン剤。

(R^5 は低級アルキレン、 $-CONH-$ 又は $-CONHCH_2-$ 、 R^6 はH又は低級アルキル)、 R^4 はH、アラルキルオキシカルボニル、アミノメチルカルボニル、アラルキルオキシカルボニルアミノメチル、AはO又は二重結合、破線は結合手が存在してもよいことを示す) で表わされるビペリジン誘導体又はその塩；及びこれを有効成分とするアレルギー性疾患予防及び治療剤、抗ヒスタミン剤、抗ロイコトリエン剤。

【化1】



スが良好であり、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎、じん麻疹などのアレルギー性疾患の予防及び治療剤として有用である。

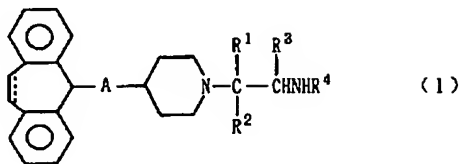
【効果】 化合物(1)は、優れた抗ヒスタミン作用及び抗ロイコトリエン作用を有し、これらの作用の balan

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】



【式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ水素原子を示すか又は一緒になって酸素原子を示し、 R^3 は水素原子、基- $\text{R}^3 - \text{COOR}^5$ 又は $-\text{COOR}^5$ (ここで R^5 は低級アルキレン基、 $-\text{CONH}-$ 又は $-\text{CONHCH}_2-$ を示し、 R^5 は水素原子又は低級アルキル基を示す) を示し、 R^4 は水素原子、アラルキルオキシカルボニル基、アミノメチルカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニルアミノメチルカルボニル基を示し、 A は酸素原子又は二重結合を示し、破線は結合手が存在してもよいことを示す) で表わされるビペリジン誘導体又はその塩。

【請求項2】 請求項1記載のビペリジン誘導体又はその塩を有効成分とするアレルギー性疾患予防及び治療剤。

【請求項3】 請求項1記載のビペリジン誘導体又はその塩を有効成分とする抗ヒスタミン剤。

【請求項4】 請求項1記載のビペリジン誘導体又はその塩を有効成分とする抗ロイコトリエン剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、優れた抗ヒスタミン作用及び抗ロイコトリエン作用を有し、種々のアレルギー性疾患の予防及び治療剤として有用なビペリジン誘導体又はその塩、及びこれを含有する医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】ヒスタミンは細胞膜において特定のレセプターとの相互作用によって種々の生理作用を発揮する。 H_1 -レセプターを介してヒスタミンは、気管支のような平滑筋を収縮させる作用を有する。気管支の収縮は肺への空気の流入及び肺からの空気の流出を阻害し、喘息症状を引き起こす。また、ヒスタミンは、毛細血管透過性を亢進させるため組織間隙への血液成分の漏出を増大させ、リンパ液及びタンパク成分の増加により浮腫を形成する。従って、抗ヒスタミン剤は、多くのアレルギー性疾患、例えばアレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎、じん麻疹などの治療に有効である。しかし、喘息などの重症のアレルギー性疾患に対しては、ヒスタミン H_1 -レセプター拮抗剤はあまり有効でないことが判明している。

【0003】一方、アラキドン酸代謝産物の一つであるロイコトリエン類は、長い間、SRS-A (slow-reacting substance of ana

2

phylaxis) として知られていた。ロイコトリエン類の生理作用としては、気管支狭窄、粘液過剰分泌及び肺浮腫があり、これらは喘息特有の症状である気道狭窄に影響を及ぼす。また、ロイコトリエン類は細胞損傷部位への白血球誘引作用を有し、炎症発生にも影響を及ぼす。ヒスタミンに比べてロイコトリエン類は、長時間の気管支狭窄作用を有する。そして、ロイコトリエンD₄ (LTD₄) レセプターに拮抗する化合物は、喘息に対して有効であることが臨床試験で確認されている [Manning, P. J. et al: N. Engl. J. Med. 1990, 323, 1736-1739 及び Taylor, I. K. et al: Lancet 1991, 337, 690-694]。

【0004】かかる観点から、ヒスタミン H_1 -レセプター及びロイコトリエンレセプターの両者に対して拮抗作用を有する化合物は広範なアレルギー性疾患、特に喘息に対する予防及び治療剤として有用である。

【0005】従来、ヒスタミン H_1 -レセプター拮抗作用あるいはロイコトリエンD₄レセプター拮抗作用の一方を有する多数の三環性化合物が知られている [特開平5-239002号公報、特開平6-116273号公報、スペイン公開特許2042421号及びPCT公開特許9419345号]。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、これらの化合物はヒスタミン H_1 レセプターとロイコトリエンD₄レセプターの両者に対して等しく拮抗作用を有する化合物ではなく、喘息のような重症のアレルギー性疾患の治療に十分な治療効果を示していない。従って、本発明の目的は抗ヒスタミン作用と抗ロイコトリエン作用の両者を有し、十分な治療効果を有し、かつ中枢移行性が低く、副作用の少ない、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎、じん麻疹などの予防及び治療剤として有用な化合物を提供することにある。

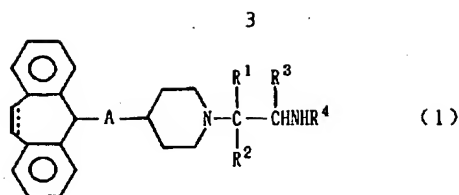
【0007】

【課題を解決するための手段】そこで、本発明者らは数多くのビペリジン誘導体を合成し、その薬理作用を検討してきたところ、下記一般式(1)で表わされる化合物が、優れた抗ヒスタミン作用、抗ロイコトリエン作用及び抗アレルギー作用を有し、かつ中枢への移行性が少なく、中枢抑制などの副作用がなく、喘息などのアレルギー性疾患の予防及び治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0008】すなわち、本発明は次の一般式(1)

【0009】

【化2】



【0010】〔式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ水素原子を示すか又は一緒になって酸素原子を示し、 R^3 は水素原子、基- R^3 - $COOR^*$ 又は- $COOR^*$ （ここで R^* は低級アルキレン基、- $CONH$ -又は- $CONHC$ H_2 -を示し、 R^* は水素原子又は低級アルキル基を示す）を示し、 R^4 は水素原子、アラルキルオキシカルボニル基、アミノメチルカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニルアミノメチルカルボニル基を示し、Aは酸素原子又は二重結合を示し、破線は結合手が存在してもよいことを示す〕で表わされるピペリジン誘導体又はその塩に係るものである。

【0011】また、本発明は前記式(1)で表わされるピペリジン誘導体を有効成分とする抗ヒスタミン剤、抗ロイコトリエン剤及び抗アレルギー剤に係るものである。

【0012】本発明において低級アルキレン基としては、炭素数1~5の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基が挙げられ、このうち炭素数1~4の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基が好ましい。より好ましいアルキレン基としては、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基及びプロピレン基が挙げられ、このうちメチレン基及びエチレン基が特に好ましい。

【0013】また、低級アルキル基としては、炭素数1~5の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が挙げられ、このうち炭素数1~4の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が好ましい。より好ましいアルキル基としてはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基が挙げられ、このうちメチル基及びエチル基が特に好ましい。

【0014】また、アラルキル基としてはフェニルC₁₋₄、アルキル基、ナフチルC₁₋₄、アルキル基、ビフェニルメチル基等が挙げられるが、このうちフェニルC₁₋₄、アルキル基がより好ましく、ベンジル基が特に好ましい。

【0015】また、本発明化合物(1)は、水和物に代表される溶媒和物の形態で存在し得るが、当該溶媒和物も本発明に包含される。更に、本発明化合物(1)には不斉炭素原子に基づく立体異性が存在するが、これらの立体異性体及び光学不活性体のいずれも本発明に包含される。

【0016】本発明化合物(1)の塩としては、薬理学的に許容される塩であれば特に制限されないが、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩のような鉱酸の酸付加塩；安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p*

10

20

30

40

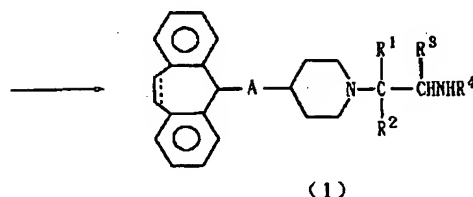
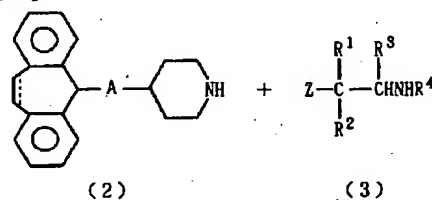
50

ートルエンスルホン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩のような有機酸の酸付加塩；又はナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、マンガン塩、鉄塩、アルミニウム塩のような金属塩を挙げることができる。

【0017】本発明化合物(1)又はその塩は、例えば次に示す方法によって製造される。

【0018】

〔化3〕



【0019】〔式中、Zはハロゲン原子、メタンスルホンルオキシ基、パラトルエンスルホンルオキシ基等の脱離し得る原子又は基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、A及び破線は前記と同じ意味を示す〕

【0020】すなわち、化合物(2)と化合物(3)を反応させ、更に必要に応じて得られた生成物を加水分解、エステル化、アミド化等することにより本発明化合物(1)が製造される。

【0021】この製法に用いられる化合物(2)は、例えば、[E. L. Engelhardt et al: J. Med. Chem. 1965, 8, 829-835. 及びC. van der Stelt et al: Arzneim. -Forsch. 1966, 16, 1342.]によって製造される。また、この製法に用いられる化合物(3)は、例えば、[N. Tamura et al: Tetrahedron 1988, 44, 3231-3240.、R. A. Boissonnas et al: Helv. Chim. Acta 1955, 38, 1491-1501.、M. Godman et al: J. Am. Chem. Soc. 1962, 84, 1279-1283. 及びM. Bergman et al: Ber. 1932, 65, 1192-1201.]によって製造される。

【0022】化合物(2)と化合物(3)の反応は、塩基の存在下に行うのが好ましく、ここに用いられる塩基としては、例えばトリエチルアミン、トリブチルアミ

ン、ピリジン、ピコリン、ルチジン、コリジン等の第3級アミン類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の金属アルコキシド；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。反応溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；アセトン、アセトニトリル等の非極性有機溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール等のアルコール類；ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド等の極性有機溶媒等が挙げられる。反応は、通常室温下又は加熱下に行われる。

【0023】反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物を処理することによって得られ、更に必要に応じて再結晶法、カラムクロマトグラフィーなどの通常の精製手段を用いて精製することができる。また必要に応じて、通常の方法によって前記した所望の塩にすることもできる。

【0024】かくして得られる本発明化合物(1)又はその塩は、後記実施例に示すように優れた抗ヒスタミン作用及び抗ロイコトリエン作用を有し、人及び動物の種々のアレルギー性疾患の予防及び治療剤として有用である。

【0025】当該アレルギー性疾患の予防及び治療剤の投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などによる経口投与又は静脈内注射剤、筋肉内注射剤、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、点眼剤、点鼻剤などによる非経口投与が挙げられる。このような種々の剤型の医薬製剤を調製するにあたっては、従来公知の賦形剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、矯味剤、香料、被覆剤等を適宜組み合わせて用いることができる。

【0026】本発明のアレルギー性疾患予防及び治療剤の投与量は年齢、体重、症状、投与形態及び投与回数などによって異なるが、通常は成人に対して1日約1~1000mgを1回又は数回に分けて経口投与又は非経口投与するのが好ましい。

【0027】

【実施例】次に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に何ら限定されるものではない。

【0028】実施例1

メチル (S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イル)ピペリジン-1-イル]プロピオネートの合成：4-(5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イル)ピペリジン2.73g(10mmol)、L-メチル 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-クロロプロピオネート2.71g(10mmol)、ヨウ化ナトリウム1.50g(10mmol)及び炭酸ナトリウム1.06g(10mmol)を乾燥アセトン2

50ml中で一晩加熱還流した。反応後溶媒を留去し、残渣を塩化メチレンで抽出して硫酸ナトリウムで乾燥した。塩化メチレン溶液を留去し、残渣の薄茶色の油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エーテルで溶出して、標記化合物を微黄色固体として2.49g(49%)得た。

【0029】mp: 116.0-118.8°C.

$[\alpha]_D^{25}$: -2.1° (c=1, CHCl₃).

¹H-NMR(CDCI₃) δ (ppm): 2.0-2.7(m, 10H, ビペリジンH+ビペリジン-NCH₂CH), 3.6(s, 3H, OCH₃), 4.35(m, 1H, ビペリジン-NCH₂CH), 5.1(s, 2H, OCH₂Ph), 5.8(d, 1H, J=6Hz, NH), 6.9(s, 2H, ジベンゾシクロヘプテンC_{10,11}-H), 7.15-7.4(m, 13H, 芳香族 H).

【0030】実施例2

メチル (S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イル)ピペリジン-1-イル]プロピオネートの合成：4-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イル)ピペリジンを用いて実施例1と同様にして標記化合物を白色結晶として2.55g(50%)得た。

【0031】mp: 131.7-132.3°C(EtOH).

$[\alpha]_D^{25}$: -0.5° (c=1, CHCl₃).

¹H-NMR(CDCI₃) δ (ppm): 2.3-2.7(m, 10H, ビペリジンH+ビペリジン-NCH₂CH), 2.85 and 3.5(2×m, 4H, ジベンゾシクロヘプテンC_{10,11}-H), 3.75(s, 3H, OCH₃), 4.4(m, 1H, ビペリジン-NCH₂CH), 5.15(s, 2H, OCH₂Ph), 5.75(d, 1H, J=6Hz, NH), 7.1-7.4(m, 13H, 芳香族 H).

【0032】実施例3

メチル (R)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イル)ピペリジン-1-イル]プロピオネートの合成：D-メチル 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-クロロプロピオネートを用いて実施例2と同様にして標記化合物を白色結晶として(54%)得た。

【0033】mp: 135.7-136.6°C(EtOH).

$[\alpha]_D^{25}$: +0.7° (c=1, CHCl₃).

¹H-NMR(CDCI₃)は実施例2の化合物と同じδ値を示し、標記化合物を指示していた。

【0034】実施例4

メチル (S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イルオキシ)ビペリジン-1-イル]プロピオネートの合成：4-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イルオキシ)ビペリジンを用いて実施例1と同様にして標記化合物を淡黄色油状物として4.12g(78%)得た。

【0035】 $[\alpha]_D^{25} : -1.5^\circ$ ($c=1$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.75-2.65(m, 10H, ビベリジンH+ビベリジン- NCH_2CH), 3.05 and 3.4(2×m, 4H, ジベンゾシクロヘブテン $\text{C}_{10,11}\text{-H}$), 3.55(m, 1H, ビベリジン $\text{C}_4\text{-H}$), 3.65(s, 3H, OCH_3), 4.25(m, 1H, ビベリジン- NCH_2CH), 5.05(s, 2H, OCH_2Ph), 5.5(s, 1H, ジベンゾシクロヘブテン $\text{C}_5\text{-H}$), 5.6(d, 1H, $J=6\text{Hz}$, NH), 7.1-7.4(m, 13H, 芳香族 H).

【0036】実施例5

メチル (R)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [a, d] シクロヘブテン-5-イルオキシ) ビベリジン-1-イル] プロピオン酸の合成: D-メチル 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-クロロプロピオン酸を用いて実施例4と同様にして標記化合物を微褐色油状物として (71%) 得た。

【0037】 $[\alpha]_D^{25} : +1.5^\circ$ ($c=1$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ は実施例4の化合物と同じ δ 値を示し、標記化合物を指示していた。

【0038】実施例6

(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(5H-ジベンゾ [a, d] シクロヘブテン-5-イルイデン) ビベリジン-1-イル] プロピオン酸の合成: メチル (S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(5H-ジベンゾ [a, d] シクロヘブテン-5-イルイデン) ビベリジン-1-イル] プロピネート 2 g (3.9 mmol) をエタノール 30 ml に溶解し、1規定の水酸化ナトリウム溶液 10 ml を加え、室温で3時間攪拌した。減圧下大部分のエタノールを留去した後、氷水を加え希釈し酢酸で中和した。それからクロロホルムで抽出 (2×30 ml) し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムを留去した後、残渣をエタノールから再結晶し、標記化合物を白色結晶として 1.77 g (91%) 得た。

【0039】mp: 178.3-179.4°C.

$[\alpha]_D^{25} : -26.3^\circ$ ($c=1$, DMF).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.1-2.8(m, 10H, ビベリジンH+ビベリジン- NCH_2CH), 4.3(m, 1H, ビベリジン- NCH_2CH), 5.15(s, 2H, OCH_2Ph), 5.25(br s, 1H, NHCOO), 6.45(br s, 1H, ビベリジン- N^+H), 6.95(s, 2H, ジベンゾシクロヘブテン $\text{C}_{10,11}\text{-H}$), 7.2-7.4(m, 13H, 芳香族 H).

【0040】実施例7

(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [a, d] シクロヘブテン-5-イルイデン) ビベリジン-1-イル] プロピオン酸の合成: メチル (S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [a, d] シクロヘブテン-5-イルイデン) ビベリジン-1-イル] プロピネートを用いて実施例6と同様にして標記化合物を白色結晶として (95%) 得た。

【0041】mp: 149.9-152.3°C (EtOH).

$[\alpha]_D^{25} : -28.6^\circ$ ($c=1$, DMF).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.4-2.85(m, 10H, ビベリジンH+ビベリジン- NCH_2CH), 2.9 and 3.4(2×m, 4H, ジベンゾシクロヘブテン $\text{C}_{10,11}\text{-H}$), 4.15(m, 1H, ビベリジン- NCH_2CH), 4.9(br s, 1H, NHCOO), 5.05(s, 2H, OCH_2Ph), 6.4(br s, 1H, ビベリジン- N^+H), 6.9-7.15(m, 13H, 芳香族 H). MS(m/z): 496[M]⁺, 387[M-H-PhCH₂CH]⁺.

【0042】実施例8

(R)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [a, d] シクロヘブテン-5-イルイデン) ビベリジン-1-イル] プロピオン酸の合成: メチル (R)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [a, d] シクロヘブテン-5-イルイデン) ビベリジン-1-イル] プロピネートを用いて実施例7と同様にして標記化合物を白色結晶として (92%) 得た。

【0043】mp: 149.9-152.3°C (MeOH).

$[\alpha]_D^{25} : +28.5^\circ$ ($c=1$, DMF).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ は実施例7の化合物と同じ δ 値を示し、標記化合物を指示していた。

【0044】実施例9

(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [a, d] シクロヘブテン-5-イルオキシ) ビベリジン-1-イル] プロピオン酸の合成: メチル (S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [a, d] シクロヘブテン-5-イルオキシ) ビベリジン-1-イル] プロピネートを用いて実施例6と同様にして標記化合物を微黄色結晶として (83%) 得た。

【0045】mp: 131.5-133.0°C (EtOH).

$[\alpha]_D^{25} : -7.1^\circ$ ($c=1$, DMF).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.8-2.9(m, 10H, ビベリジンH+ビベリジン- NCH_2CH), 3.05 and 3.5(2×m, 5H, ジベンゾシクロヘブテン $\text{C}_{10,11}\text{-H}$ +ビベリジン $\text{C}_4\text{-H}$), 4.25(m, 1H, ビベリジン- NCH_2CH), 4.95(s, 2H, OCH_2Ph), 5.35(br s, 1H, ジベンゾシクロヘブテン $\text{C}_5\text{-H}$), 5.7(d, 1H, $J=5.3\text{Hz}$, NHCOO), 6.55(br s, 1H, ビベリジン- N^+H), 7.05-7.4(m, 13H, 芳香族 H).

MS(m/z): 514[M]⁺, 405[M-T-PhCH₂CH]⁺, 208[ジベンゾスベロン]⁺.

【0046】実施例10

(R)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [a, d] シクロヘブテン-5-イルオキシ) ビベリジン-1-イル] プロピオン酸の合成: メチル (R)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [a, d] シクロヘブテ

ン-5-イルオキシ) ビベリジン-1-イル] プロピオネートを用いて実施例 9 と同様にして標記化合物を白色結晶として (85%) 得た。

【0047】 mp: 128.0-129.5°C (MeOH/Et₂O).

〔α〕_D²⁵: +7.8° (c=1, DMF).

¹H-NMR(CDCl₃) は実施例 9 の化合物と同じ δ 値を示し、標記化合物を指示していた。

【0048】 実施例 11

エチル α- {(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘブテン-5-イリデン) ビベリジン-1-イル] プロピオニルアミノ} アセテート・シュウ酸塩の合成: (S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘブテン-5-イリデン) ビベリジン-1-イル] プロピオン酸 1.0 g (2 mmol) 及びトリエチルアミン 0.2 g (2 mmol) を乾燥塩化メチレン 20 ml に溶解し、食塩-氷浴で 0°C に冷却した。エチルクロロフォルメート 0.22 g (2 mmol) の乾燥塩化メチレン溶液 5 ml を加え、0°C で 30 分攪拌した。その後、グリシンエチルエステル塩酸塩 0.28 g (2 mmol) とトリエチルアミン 0.2 g (2 mmol) の乾燥エーテル溶液 10 ml を加え、0°C で更に 30 分攪拌した。それから室温で 15 分攪拌し、更に 30 分加熱乾燥した。冷却後、反応液を飽和食塩水で洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去した。油状物の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、石油エーテル: 酢酸エチル (1:1) で溶出した。得られた油状物の残渣にシュウ酸のエーテル溶液を加えて、標記化合物を白色結晶として 0.83 g (71%) 得た。

【0049】 mp: 95.0-97.6°C.

〔α〕_D²⁵: -7.9° (c=1, DMF).

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.3(t, 3H, J=6.7Hz, CH₂CH₃), 2.2-2.9(m, 10H, ビベリジンH+ ビベリジン-NCH₂CH), 3.95(m, 1H, ビベリジン-NCH₂CH), 4.15(m, 2H, CONHCH₂), 4.2(q, 2H, J=6.7Hz, CH₂CH₃), 5.1(s, 2H, OCH₂Ph), 5.95(br s, 1H, NHCOO), 6.9(s, 2H, ジベンゾシクロヘブテンC_{10,11}-H), 7.1-7.35(m, 13H, 芳香族 H), 8.9(br s, 1H, CONHCH₂).

【0050】 実施例 12

エチル α- {(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘブテン-5-イリデン) ビベリジン-1-イル] プロピオニルアミノ} アセテートの合成: (S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘブテン-5-イリデン) ビベリジン-1-イル] プロピオン酸を用いて実施例 11 と同様にして標記化合物を白色結晶として (58%) 得た。

【0051】 mp: 125.6-126.4°C.

〔α〕_D²⁵: -1.0° (c=1, CHCl₃).

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.25(t, 3H, J=6.7Hz, CH₂CH₃), 2.3-5(m, 6H, ビベリジンH+ CH₂CHNH), 2.65(m, 4H, ビベリジンH), 2.8 and 3.35(2×m, each 2H, ジベンゾシクロヘブテンC_{10,11}-H), 3.95(d, 2H, J=7Hz, CONHCH₂), 4.15(q, 2H, J=6.7Hz, CH₂CH₃), 4.25(m, 1H, CH₂CHNH), 5.1(s, 2H, OCH₂Ph), 5.7(br s, 1H, CH₂CHNH), 5.85(br s, 1H, CONHCH₂), 7.05-7.3(m, 13H, 芳香族 H).

【0052】 実施例 13

α- {(S)-2-アミノ-3-[4-(5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘブテン-5-イリデン) ビベリジン-1-イル] プロピオニルアミノ} 酢酸の合成: エチル α- {(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘブテン-5-イリデン) ビベリジン-1-イル] プロピオニルアミノ} アセテート 1 g (1.7 mmol) をエタノール 20 ml に溶解し、1 規定の水酸化ナトリウム溶液 20 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。その後、濃塩酸を加えて酸性にして数時間室温で攪拌した。炭酸水素ナトリウムを加えて中和した後、反応液を濾過して白色の沈殿物を濾取し減圧下で乾燥した。メタノールから再結晶して標記化合物を白色結晶として 0.5 g (69%) 得た。

【0053】 mp: 175.3-176.2°C.

〔α〕_D²⁵: -8.9° (c=1, DMF).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.05-2.8(m, 10H, ビベリジンH+ ビベリジン-NCH₂CH), 3.2(s, 2H, NH₂), 3.7(d, 2H, J=5.5 Hz, CONHCH₂), 4.15(m, 1H, ビベリジン-NCH₂CH), 6.45(d, 1H, J=5.5 Hz, CONHCH₂), 6.55(br s, 1H, ビベリジン-NH), 7.0(s, 2H, ジベンゾシクロヘブテンC_{10,11}-H), 7.2-7.4(m, 8H, 芳香族 H).

【0054】 実施例 14

α- {(S)-2-アミノ-3-[4-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘブテン-5-イリデン) ビベリジン-1-イル] プロピオニルアミノ} 酢酸の合成: エチル α- {(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘブテン-5-イリデン) ビベリジン-1-イル] プロピオニルアミノ} アセテートを用いて実施例 13 と同様にして標記化合物を得た (67%).

【0055】 mp: 163.2-163.4°C.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.2(m, 6H, ビベリジンH+ CH₂CHNH), 2.5(m, 4H, ビベリジンH), 2.75 and 3.30(2×m, each 2H, ジベンゾシクロヘブテンC_{10,11}-H), 3.72(m, 2H, CONHCH₂), 4.15(m, 1H, CH₂CHNH), 5.05(s, 2H, PhCH₂), 6.1 and 6.3(br, each 1H, NH), 6.8-7.15(m, 13H, 芳香族 H).

【0056】 実施例 15

メチル (S)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-[4-(5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘブテン-5-イリデン)-1-ビベリジノカルボニル] ブチレート: γ-メチル-N-ベンジルオキシカルボ

11

ニル-L-グルタメート 3.25 g (11 mmol) とトリエチルアミン 1.11 g (11 mmol) を乾燥クロロホルム 25 ml に溶解し、0°C でエチルクロロフォルメート 1.19 g (11 mmol) を攪拌しながら滴下した。滴下終了後、0°C で更に 30 分攪拌してから、その懸濁液を 4-(5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)ピペリジン 3 g (11 mmol) とトリエチルアミン 1.11 g (11 mmol) の乾燥クロロホルム溶液 25 ml にゆっくり加えていった。加え終わった後、室温で 30 分攪拌し、それから 20 分加熱還流した。冷却後、反応液を水、0.5 規定の炭酸水素ナトリウム溶液、水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エーテル：石油エーテル (4:1.5) で溶出して標記化合物を白色結晶として 3.63 g (60%) 得た。

[0057] mp: 67.6-68.6°C.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.54(m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 2.25(m, 4H, ビペリジン C_{2,3,6,7}-H), 3.0 and 3.6(2×m, each 2H, ビペリジン C_{4,5}-H), 3.55(s, 3H, OCH₃), 3.85(t, 2H, J=6.7 Hz, CHCH₂CH₂), 4.65(m, 1H, CHCH₂CH₂), 5.02(s, 2H, PhCH₂), 5.7(br s, 1H, NH), 6.85(s, 2H, ジシクロベンゾヘプテン C_{10,11}-H), 7.15-7.3(m, 13H, 芳香族 H).

[0058] 実施例 16

(S)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-[4-(5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジノカルボニル]ブチレートの合成: メチル (S)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-[4-(5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジノカルボニル]ブチレート 1 g (1.8 mmol) をメタノール 20 ml と 1 規定の水酸化ナトリウム溶液 5 ml の混合液に溶解し、室温で 2 時間攪拌した。メタノールを減圧下で留去後、1 規定の塩酸を加えて中和しクロロホルムで抽出した。クロロホルムを留去後、残渣をトルエンで 2 回共沸して冷却すると標記化合物を白色固体として (100%) 得た。

[0059] mp: 101.3-104.1°C.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.23-2.33(m, 6H, ビペリジン C_{2,3,6,7}-H + CHCH₂CH₂), 3.0 and 3.6(2×m, each 2H, ビペリジン C_{4,5}-H), 3.95(m, 2H, CHCH₂CH₂), 4.7(m, 1H, CHCH₂CH₂), 5.05(s, 2H, PhCH₂), 6.09(br s, 1H, NH), 6.89(s, 2H, ジベンゾシクロヘプテン C_{10,11}-H), 7.13-7.29(m, 13H, 芳香族 H).

[0060] 実施例 17

メチル (S)-4-アミノ-4-[4-(5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジノカルボニル]ブチレート・臭化水素酸塩の合成: メチル (S)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-[4-(5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘ

12

プテン-5-イリデン)-1-ビペリジノカルボニル]ブチレート 2.5 g (4.5 mmol) をメタノール：酢酸 (4:1) の混合液 25 ml に溶解し、パラジウム-炭素 (5%) 0.5 g を加え、窒素ガス気流下、室温で攪拌した。10 分後、水素ガス気流下にして、室温で更に 2 時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液のメタノールを減圧下で留去し、残渣に臭化水素酸のエーテル溶液を加えた。析出した白色の沈殿物を濾取し、メタノールから再結晶して標記化合物を白色結晶として 1.25 g (56%) 得た。

[0061] mp: 138.6-140.6°C.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.91(m, 2H, CHCH₂CH₂), 2.0 and 2.35(2×m, each 4H, ビペリジン H), 3.54(t, 2H, J=6.7 Hz, CHCH₂CH₂), 3.56(s, 3H, OCH₃), 4.35(m, 1H, CHCH₂CH₂), 6.99(s, 2H, ジベンゾシクロヘプテン C_{10,11}-H), 7.1-7.4(m, 8H, 芳香族 H), 8.45(br s, 3H, N⁺H₃).

[0062] 実施例 18

(S)-2-アミノ-3-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)ピペリジン-1-イル]プロピオン酸の合成: (S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)ピペリジン-1-イル]プロピオン酸を用いて実施例 17 と同様にして標記化合物を得た (83%).

[0063] mp: 150.4-151.2°C.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.85(m, 8H, ビペリジン 4H + CH₂CHNH₂ + ジベンゾシクロヘプテン環 C_{10,11} 由来 2H), 3.40(m, 6H, ビペリジン 4H + ジベンゾシクロヘプテン環 C_{10,11} 由来 2H), 4.4(m, 1H, CH₂CHNH₂), 5.05(br d, J=13.5 Hz, 2H, NH₂), 7.1-7.3(m, 8H, 芳香族 H).

[0064] 実施例 19

メチル (S)-4-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノアセトアミド)-4-[4-(5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジノカルボニル]ブチレートの合成: メチル (S)-4-アミノ-4-[4-(5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジノカルボニル]ブチレート・臭化水素酸塩 1 g (2 mmol) とトリエチルアミン 0.75 g (7.4 mmol) を乾燥クロロホルム 10 ml に溶解し、N-ベンジルオキシカルボニルグリシニコライド 1.68 g (7.4 mmol) の乾燥エーテル溶液 10 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水、0.5 規定の炭酸水素ナトリウム溶液の順で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エーテル：酢酸エチル (1:1) で溶出して標記化合物を白色固体として 0.6 g (52%) 得た。

[0065] mp: 73.2-74.4°C.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.7(m, 2H, CHCH₂CH₂), 2.31(m, 8

H, ビベリジン H), 3.34(m, 2H, CHCH_2CH_2), 3.61(s, 3H, OCH₃), 3.88(m, 2H, COCH_2NH), 4.97(m, 1H, CHCH_2CH_2), 5.1(s, 2H, PhCH_2), 5.44(br s, 1H, COCH_2NH), 6.89(s, 2H, ジベンゾシクロヘブテン_{C_{10.11}}-H), 7.02-7.32(m, 14H, 芳香族 H + CHNHCO).

【0066】実施例20

(S)-4-アミノ-4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘブテン-5-イリデン)-1-ビベリジノカルボニル]ブチル酸・臭化水素酸塩の合成:

(S)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘブテン-5-イリデン)-1-ビベリジノカルボニル]ブチル酸を用いて実施例17と同様にして標記化合物を白色結晶として(36%)得た。

【0067】mp: 165.4-167.3°C.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.89(m, 2H, CHCH_2CH_2), 2.28(m, 4H, ビベリジン_{C_{3.4.5.6}}-H), 2.78 and 3.31(2×m, each 2H, ビベリジン_{C_{3.4.5.6}}-H), 3.78(m, 2H, CHCH_2CH_2), 4.12(m, 1H, CHCH_2CH_2), 5.7(br s, 3H, N⁺H₃), 7.06(s, 2H, ジベンゾシクロヘブテン_{C_{10.11}}-H), 7.15(m, 8H, 芳香族 H).

【0068】実施例21

(S)-4-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノアセトアミド)-4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘブテン-5-イリデン)-1-ビベリジノカルボニル]ブチル酸の合成: メチル (S)-4-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノアセトアミド)-4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘブテン-5-イリデン)-1-ビベリジノカルボニル]ブチレートを用いて実施例16と同様にして標記化合物を白色結晶として(90%)得た。

【0069】mp: 92.2-93.0°C.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.9(m, 2H, CHCH_2CH_2), 2.33(m, 4H, ビベリジン_{C_{3.4.5.6}}-H), 3.0 and 3.35(2×m, each 2H, ビベリジン_{C_{3.4.5.6}}-H), 3.85(m, 5H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2 + \text{COCH}_2\text{NH}$), 5.08(s, 2H, PhCH_2), 5.85(br s, 1H, COCH_2NH), 6.88(s, 2H, ジベンゾシクロヘブテン_{C_{10.11}}-H), 7.01-7.3(m, 14H, 芳香族 H + CHNHCO).

【0070】実施例22

1-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノアセチル)-4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘブテン-5-イリデン)ビベリジンの合成: 4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘブテン-5-イリデン)ビベリジンとN-ベンジルオキシカルボニルグリシノクロライドを用いて実施例19と同様にして標記化合物を白色結晶として(61%)得た。

【0071】mp: 142.5-143.6°C.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.25(m, 4H, ビベリジン_{C_{3.4.5.6}}-H), 3.0 and 3.4(2×m, each 2H, ビベリジン_{C_{3.4.5.6}}-H), 3.95(m, 2H, COCH_2NH), 5.1(s, 2H, PhCH_2), 5.85(br s, 1H, COCH_2NH), 6.9(s, 2H, ジベンゾシクロヘブテン_{C_{10.11}}-H),

7.15-7.3(m, 13H, 芳香族 H).

【0072】実施例23

(S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘブテン-5-イリデン)-1-ビベリジノカルボニル]プロピオン酸の合成: 4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘブテン-5-イリデン)ビベリジン 1g (3.66mmol) を乾燥ピリジン 10ml に溶解し、無水N-ベンジルオキシカルボニルアスパルギン酸無水物 0.92g (3.66mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応後、氷水 25ml を加えてそれから5規定の冷塩酸で酸性にし、析出した白色の沈殿物を濾取した。沈殿物を水でよく洗浄しエタノールから再結晶して標記化合物を白色結晶として1.87g (98%) 得た。

【0073】¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.23(m, 4H, ビベリジン_{C_{3.4.5.6}}-H), 2.65 and 3.07(2×m, each 2H, ビベリジン_{C_{3.4.5.6}}-H), 3.75(m, 2H, CHCH_2), 4.5(m, 1H, CHCH_2), 5.06(s, 2H, PhCH_2), 6.03(br s, 1H, NH), 6.89(s, 2H, ジベンゾシクロヘブテン_{C_{10.11}}-H), 7.15-7.3(m, 13H, 芳香族 H).

【0074】実施例24

(S)-3-アミノ-3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘブテン-5-イリデン)-1-ビベリジノカルボニル]プロピオン酸・臭化水素酸塩の合成: (S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘブテン-5-イリデン)-1-ビベリジノカルボニル]プロピオン酸を用いて実施例17と同様にして標記化合物を白色結晶として(75%)得た。

【0075】mp: 175.0-176.1°C.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.29(m, 4H, ビベリジン_{C_{3.4.5.6}}-H), 2.76 and 3.32(2×m, each 2H, ビベリジン_{C_{3.4.5.6}}-H), 3.7(m, 2H, CHCH_2), 4.25(m, 1H, CHCH_2), 7.05(s, 2H, ジベンゾシクロヘブテン_{C_{10.11}}-H), 7.16(m, 8H, 芳香族 H).

【0076】実施例25

(S)-3-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノアセトアミド)-3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘブテン-5-イリデン)-1-ビベリジノカルボニル]プロピオン酸の合成: (S)-3-アミノ-3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘブテン-5-イリデン)-1-ビベリジノカルボニル]プロピオン酸・臭化水素酸塩を用いて実施例19と同様にして標記化合物を白色結晶として(45%)得た。

【0077】mp: 121.0-123.1°C.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.29(m, 4H, ビベリジン_{C_{3.4.5.6}}-H), 2.74(m, 4H, ビベリジン_{C_{3.4.5.6}}-H), 3.31(m, 2H, CHCH_2), 3.84(m, 2H, COCH_2NH), 4.69(m, 1H, CHCH_2), 5.0(s, 2H, PhCH_2), 5.2(br s, 1H, NH), 5.75(br s, 1H, COCH_2NH), 6.96(s, 2H, ジベンゾシクロヘブテン_{C_{10.11}}-H), 7.06-7.23(m, 13H, 芳香族 H).

【0078】実施例26

(S)-3-(2-アミノアセトアミド)-3-[4-(5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジノカルボニル]プロピオン酸の合成: (S)-3-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノアセトアミド)-3-[4-(5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジノカルボニル]プロピオン酸を用いて実施例17と同様にして標記化合物を得た。

【0079】実施例27

(S)-4-(2-アミノアセトアミド)-4-[4-(5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジノカルボニル]ブチル酸の合成: (S)-4-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノアセトアミド)-4-[4-(5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジノカルボニル]ブチル酸を用いて実施例17と同様にして標記化合物を得た。

【0080】試験例1

抗ヒスタミン作用及び抗ロイコトリエン作用: モルモットの回腸約2cmを切り取り、両端をそれぞれ糸で結び、クレブス緩衝液を満たした20mlの容器内につるした。緩衝液は37°Cに保ち、混合ガス(95%O₂-5%CO₂)を通気した。最初に3回の用量反応を、ヒスタミン又はロイコトリエンD₄を器官浴槽に添加して測定した。緩衝液で数回洗浄後、試験化合物を器官浴槽内に添加し30分間インキュベートした後、用量反応を再び行った。拮抗作用の指標として解離定数(K_b)をチェンブルソフ(Cheng-Prusoff)式を用いて計算した。

【0081】試験例2

[³H]メピラミンに対する結合阻害試験: 0.5nM [³H]メピラミン(活性21Ci/mmol)、モルモット小脳の膜タンパク(±370μg/ml)と試験化合物を含む50mMリン酸緩衝液(pH7.5)1mlを37°Cで30分間インキュベートした。氷冷したリン酸緩衝液を添加して反応を停止し、直ちにワットマンCF/Cフィルターにて濾過した。フィルターを緩衝液20mlで2回洗浄し、残渣の放射活性を液体シンチレーションカウンタ*

*で測定した。飽和実験では、10⁻¹⁰MのR(-)ジメチンデンを非特異的結合量の測定に用いた。飽和実験から、一種類で、飽和結合量がB_{max}=278±24fmol/mgプロテインであることが判明した。また、[³H]メピラミンの解離定数(K_d)は、3.30±0.26×10⁻⁹Mであり、ヒルプロット(Hill plot)で解析したときその傾きは1.005であった。

【0082】試験例3

[³H]ロイコトリエンD₄に対する結合阻害試験: 0.2nM [³H]ロイコトリエンD₄、モルモットの肺の膜タンパク(±170μg/ml)と試験化合物を含む10mMビペラジン-N, N'-ビス(2-エタンスルホン酸)緩衝液(pH7.5)0.3mlを22°Cで30分間インキュベートした。ビペラジン-N, N'-ビス(2-エタンスルホン酸)緩衝液は以下の組成からなる: 10mM CaCl₂, 10mM MgCl₂, 50mM NaCl, 2mMインスリン, 2mMグリシン。氷冷したトリス-塩酸/塩化ナトリウム緩衝液(10mM/100mM, pH7.5)を添加して反応を停止し、直ちに減圧濾過(Whatman GF/Cフィルター)した。フィルターを氷冷した緩衝液20mlで洗浄し、残渣の放射活性を液体シンチレーションカウンタで測定した。飽和実験では、2μMのロイコトリエンD₄を非特異的結合量の測定に用いた。飽和実験から、一種類で、飽和結合量がB_{max}=988fmol/mgプロテインであることが判明した。また、[³H]ロイコトリエンD₄の解離定数(K_d)は、2.16×10⁻¹⁰Mであり、ヒルプロット(Hill plot)で解析したときその傾きは0.99であった。

【0083】その結果、表1に示すように本発明化合物は従来公知のテルフェナジン及びFPL55712

[J. Med. Chem., Vol. 20, No. 3, 371-379 (1977)]に比べて強力な抗ヒスタミン作用及び抗ロイコトリエン作用を示した。

【0084】

【表1】

試験化合物	ヒスタミンH ₁ レセプター に対する阻害活性		ロイコトリエンD ₄ レセプター に対する阻害活性	
	pA ₂	K _D (mol/L)	pA ₂	K _D (mol/L)
実施例6	7.37	1.47×10 ⁻⁷	—	28%阻害*
実施例7	7.48	8.71×10 ⁻⁷	5.95	6.80×10 ⁻⁶
実施例9	8.00	4.12×10 ⁻⁷	6.85	1.55×10 ⁻⁶
テルフェナジン	7.45	3.54×10 ⁻⁷	活性なし	活性なし
FPL55712	活性なし	活性なし	6.92	1.12×10 ⁻⁶

*10⁻⁵Mで阻害活性を示した。

ミン作用及び抗ロイコトリエン作用を有し、これらの作用のバランスが良好であり、喘息、アレルギー性鼻炎、

アレルギー性皮膚炎、じん麻疹等のアレルギー性疾患の予防及び治療剤として有用である。